Prospecto

BRINTELLIX®
VORTIOXETINA
5 mg – 10 mg – 15 mg – 20 mg
Comprimidos Recubiertos

Elaborado en Dinamarca
Venta Bajo Receta Archivada

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de Brintellix 5 mg contiene Vortioxetina 5 mg equivalente a 6,355 mg de Vortioxetina bromhidrato. Excipientes: Manitol, Celulosa microcristalina, Hidroxipropilcelulosa, Almidón glicolato sódico, Estearato de magnesio, Hipromelosa, Macrogol 400, Dióxido de titanio (E171), Óxido de hierro rojo (E172) c.s.

Cada comprimido recubierto de Brintellix 10 mg contiene Vortioxetina 10 mg equivalente a 12,710 mg de Vortioxetina bromhidrato. Excipientes: Manitol, Celulosa microcristalina, Hidroxipropilcelulosa, Almidón glicolato sódico, Estearato de magnesio, Hipromelosa, Macrogol 400, Dióxido de titanio (E171), Óxido de hierro amarillo (E172) c.s.

Cada comprimido recubierto de Brintellix 15 mg contiene Vortioxetina 15 mg equivalente a 19,065 mg de Vortioxetina bromhidrato. Excipientes: Manitol, Celulosa microcristalina, Hidroxipropilcelulosa, Almidón glicolato sódico, Estearato de magnesio, Hipromelosa, Macrogol 400, Dióxido de titanio (E171), Óxido de hierro rojo (E172), Óxido de hierro amarillo (E172) c.s.

Cada comprimido recubierto de Brintellix 20 mg contiene Vortioxetina 20 mg equivalente a 25,420 mg de Vortioxetina bromhidrato. Excipientes: Manitol, Celulosa microcristalina, Hidroxipropilcelulosa, Almidón glicolato sódico, Estearato de magnesio, Hipromelosa, Macrogol 400, Dióxido de titanio (E171), Óxido de hierro rojo (E172) c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antidepresivo (Clasificación ATC: N06AX26)

Indicaciones

Brintellix está indicado para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (según DSM IV) en adultos.

Posología y forma de administración

La dosis inicial y recomendada de Brintellix es de 10 mg de vortioxetina una vez al día en adultos menores de 65 años de edad.

Según la repuesta individual del paciente, la dosis se puede incrementar hasta un máximo de 20 mg de vortioxetina una vez al día o reducir hasta un mínimo de 5 mg de vortioxetina una vez al día.

Después de la resolución de los síntomas depresivos, se recomienda continuar el tratamiento durante al menos 6 meses para consolidar la respuesta antidepresiva.

<u>Interrupción del tratamiento</u>
Los pacientes tratados con Brintellix pueden interrumpir el medicamento de forma repentina sin necesidad de reducir gradualmente la dosis (ver sección Propiedades Farmacodinámicas). Cuando la dosis es de 15 mg/ día o 20 mg/día es aconsejable evaluar si es necesario disminuir la dosis a 10 mg/día durante una semana antes de discontinuar totalmente el tratamiento de Brintellix.

<u>Poblaciones especiales</u>
Pacientes de edad avanzada
La dosis eficaz más baja de 5 mg de vortioxetina una vez al día debería siempre usarse como dosis de inicio en pacientes de ≥ 65 años de edad. Se recomienda precaución cuando se trata pacientes de ≥ 65 años de edad con dosis superiores a 10 mg de vortioxetina una vez al día, para las cuales los datos son limitados. Se recomienda evaluar el beneficio del tratamiento a intervalos regulares (ver Sección Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo).

Inhibidores del citocromo P450
Según la respuesta individual del paciente, se puede considerar una reducción de la dosis a la mitad de vortioxetina si se añade un inhibidor potente de la CYP2D6 (por ejemplo, bupropión, quinidina, fluoxetina, paroxetina) al tratamiento con Brintellix (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). La dosis de Vortioxetina debería ser incrementada al nivel original cuando se discontinua el tratamiento con el inhibidor de CYP2D6. La dosis máxima recomendada de Vortioxetina es de 10 mg/día en pacientes que son metabolizadores pobres de la CYP2D6.

Inductores del citocromo P450
Según la respuesta individual del paciente, se puede considerar un ajuste de la dosis de vortioxetina si se añade un inductor del citocromo P450 de amplio espectro (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, fenitoína) al tratamiento con Brintellix (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). La dosis máxima recomendada no debe exceder en tres veces la dosis original. Cuando se discontinua el tratamiento con el inductor CYP, la dosis de Vortioxetina debe reducirse a su nivel original dentro de los 14 días.

Población pediátrica
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Brintellix en niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No se dispone de información en esta población (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo).

Otras poblaciones especiales (raza, género, etnicidad, función renal y hepática)
No es necesario ajustar la dosis de Brintellix con relación a la raza, género, etnicidad o función renal (de leve a la etapa terminal de la enfermedad renal). Además, la misma dosis puede administrarse en pacientes con trastorno hepático leve a moderado. Brintellix no ha sido estudiado en pacientes con daño hepático grave, por lo que se recomienda tener precaución cuando se traten estos pacientes. (Ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo).

Forma de administración
Brintellix se administra por vía oral.
Los comprimidos recubiertos se pueden administrar junto con o sin alimentos.

Contraindicaciones
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de la formulación.

Uso concomitante con inhibidores no selectivos de la monoamino-oxidasa (IMAOs) o inhibidores selectivos de la MAO-A está contraindicado debido a un mayor riesgo de síndrome serotoninérgico (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo
Uso en población pediátrica
No se recomienda Brintellix para el tratamiento de la depresión en pacientes menores de 18 años puesto que no se ha establecido la seguridad y eficacia de vortioxetina en este grupo de edad (ver sección Posología y forma de administración). En estudios clínicos realizados en niños y adolescentes tratados con otros antidepresivos se observaron comportamientos suicidas (intento de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento oposicionista y reacción de ira) con mayor frecuencia que en los individuos tratados con placebo.

Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico
La depresión se asocia a un incremento del riesgo de pensamientos suicidas, autolesión y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se produce una remisión significativa. Como puede que la mejoría no ocurra durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados durante los primeros meses de tratamiento o cada vez que se produzcan cambios de la dosis, tanto que se incremente o disminuya, hasta que tenga lugar dicha mejoría. Según la experiencia clínica general, el riesgo de suicidio puede aumentar durante las primeras fases de la recuperación.

Se sabe que los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio o aquellos que presentan un grado significativo de ideación suicida antes de iniciar el tratamiento tienen un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, por lo que se deben vigilar atentamente durante el tratamiento. Un meta-análisis de estudios clínicos con antidepresivos controlados con placebo en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos demostró un aumento del riesgo de comportamiento suicida con antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años.

El tratamiento se debe acompañar de una supervisión estrecha de los pacientes, y en particular de aquellos con alto riesgo, especialmente al principio del tratamiento y después de un cambio de dosis. Los pacientes (y sus cuidadores) deben ser alertados de la necesidad de monitorizar la aparición de cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamiento suicida o cambios inusuales de la conducta, y consultar inmediatamente a un médico si aparecen estos síntomas.

Convulsiones
Las convulsiones son un riesgo potencial de los medicamentos antidepresivos. Por lo tanto, Brintellix se debe introducir con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o con epilepsia inestable (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). El tratamiento se debe interrumpir en cualquier paciente que experimente convulsiones o un incremento en su frecuencia.

Síndrome Serotoninérgico(SS) o Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM)
La administración de Brintellix puede dar lugar al Síndrome Serotoninérgico (SS) o al Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM), situaciones que podrían ser potencialmente mortales. El riesgo de Síndrome Serotoninérgico (SS) o Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) aumenta con el uso concomitante de principios activos serotoninérgicos (incluyendo los triptanos, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, litio, tramadol, triptófano, buspirona y hierba de san juan), medicamentos que afectan al metabolismo de la serotonina (incluyendo los IMAO), antipsicóticos y otros antagonistas dopaminérgicos. Los pacientes deben ser controlados cuidadosamente para detectar la aparición de cualquier signo o síntoma de Síndrome Serotoninérgico o Síndrome Neuroléptico Maligno (ver secciones Contraindicaciones e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).

Los síntomas del Síndrome Serotoninérgico incluyen: cambios en el nivel de conciencia (por ejemplo, agitación, alucinaciones, delirio y coma), inestabilidad autónoma (por ejemplo, taquicardia, presión arterial lábil, mareos, diaforesis, enrojecimiento, hipertermia), alteraciones neuromusculares (por ejemplo, temblor, rigidez, mioclonus, hiperreflexia, descoordinación), convulsiones y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómitos o diarrea). Si esto sucede, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Brintellix e iniciar tratamiento sintomático.

Manía/hipomanía
Al igual que con todos los antidepresivos, Brintellix debe administrase con precaución en pacientes con historia o historia familiar de trastorno bipolar, manía o hipomanía, y se debe interrumpir su administración en cualquier paciente que entre en fase maníaca.

Hemorragia
Con el uso de antidepresivos con efecto serotoninérgico, incluida la vortioxetina, se han notificado raramente alteraciones hemorrágicas, como hematoma, epistaxis, púrpura, petequia u otros acontecimientos hemorrágicos, como sangrado gastrointestinal o ginecológico e incluso hemorragia potencialmente fatal. Se recomienda precaución en pacientes tratados con anticoagulantes y/o medicamentos que se sabe que afectan a la función plaquetaria (por ejemplo, antipsicóticos atípicos y fenotiazinas, la mayoría de los antidepresivos tricíclicos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), warfarina, otros anticoagulantes, y ácido acetilsalicílico (AAS)) (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción), así como en pacientes con tendencia o trastornos hemorrágicos.

Hiponatremia
Con el uso de antidepresivos con efecto serotoninérgico (ISRS, IRSN), se ha notificado de forma rara hiponatremia, probablemente debida a una secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH). Se debe tener precaución en pacientes de riesgo, como pacientes de edad avanzada, pacientes con cirrosis hepática o pacientes tratados de

manera simultánea con medicamentos que se sabe causan hiponatremia (por ejemplo, los pacientes que toman diuréticos o que están con depleción de volumen puede estar en mayor riesgo). En pacientes con hiponatremia sintomática se debe considerar la interrupción del tratamiento con Brintellix e instaurar una intervención médica adecuada.

Pacientes de edad avanzada
Los datos sobre el uso de Brintellix en pacientes de edad avanzada con episodios de depresión mayor son limitados. Por lo tanto se debe tener precaución cuando se traten pacientes de ≥ 65 años de edad con dosis superiores a 10 mg de vortioxetina una vez al día (ver Sección Reacciones adversas y Propiedades farmacocinéticas).

Insuficiencia renal
Se disponen de datos limitados para pacientes con insuficiencia renal grave. Se debe tener precaución y evaluar el beneficio del tratamiento a intervalos regulares (ver sección Propiedades Farmacocinéticas).

Insuficiencia hepática
Vortioxetina no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática grave, y se debe tener precaución cuando se traten estos pacientes y evaluar el beneficio del tratamiento a intervalos regulares (ver sección Propiedades Farmacocinéticas).

Interacción con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción
La vortioxetina se metaboliza ampliamente en el hígado, principalmente por oxidación catalizado por las CYP2D6 y en menor grado CYP3A4/5 y CYP2C9. In vitro, las isoenzimas del Citocromo P450 CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2C19, CYP2C9, CYP2A6, CYP2C8 y CYP2B6 están involucradas en el metabolismo de la vortioxetina (ver sección Propiedades Farmacocinéticas).

Potencial de otros medicamentos para afectar a la vortioxetina
IMAO irreversibles y no selectivos
Debido al riesgo de Síndrome Serotoninérgico, vortioxetina está contraindicada en combinación con IMAO irreversibles y no selectivos. No se debe iniciar la administración de vortioxetina hasta por lo menos 14 días después de la interrupción del tratamiento con un IMAO irreversible y no selectivo. La administración de vortioxetina se debe interrumpir al menos 14 días antes del inicio del tratamiento con un IMAO irreversible y no selectivo (ver sección Contraindicaciones).

Inhibidor de la MAO-A reversible y selectivo (moclobemida)
La combinación de vortioxetina con un inhibidor de la MAO-A reversible y selectivo, como la moclobemida, está contraindicada (ver sección Contraindicaciones). Si la combinación fuera necesaria, la adición del medicamento debería darse a dosis mínima y bajo estrecha monitorización clínica para detectar la aparición de Síndrome Serotoninérgico (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo).

IMAO reversible y no selectivo (linezolid)
La combinación de vortioxetina con un IMAO reversible y no selectivo débil, tales como el antibiótico linezolid, está contraindicada (ver sección Contraindicaciones). Si la combinación fuera necesaria, el medicamento añadido debe darse a la dosis mínima y

bajo una monitorización estrecha del Síndrome Serotoninérgico (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo).

Inhibidores de la MAO-B irreversibles y selectivos (selegilina, rasagilina)
Si bien con los inhibidores de la MAO-B selectivos se prevé un riesgo menor de Síndrome Serotoninérgico que con los inhibidores de la MAO-A, la combinación de vortioxetina con inhibidores de la MAO-B irreversibles, como la selegilina o la rasagilina, se debe administrar con precaución. Si se utilizan de manera simultánea, se debe estrechar la monitorización para detectar la aparición de Síndrome Serotoninérgico (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo).

Medicamentos serotoninérgicos
Al igual que con otros medicamentos con efecto serotoninérgico (por ejemplo, tramadol, sumatriptán y otros triptanos), la administración conjunta puede provocar Síndrome Serotoninérgico (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo).

Hierba de San Juan (hipérico)
El uso concomitante de antidepresivos con efecto serotoninérgico y remedios fitoterápicos que contienen hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) puede aumentar la incidencia de reacciones adversas, incluido el Síndrome Serotoninérgico (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo).

Medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo
Los antidepresivos con efecto serotoninérgico pueden disminuir el umbral convulsivo. Se recomienda precaución cuando se utilicen de manera simultánea con otros medicamentos capaces de disminuir este umbral (por ejemplo, antidepresivos [tricíclicos, ISRS, IRSN), neurolépticos (fenotiazinas, tioxantenos y butirofenonas), mefloquina, bupropión y tramadol] (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo).

Terapia electroconvulsiva (TEC)
No hay experiencia clínica sobre la administración concomitante de TEC y vortioxetina, por lo que se recomienda precaución.

Inhibidores del CYP2D6
La exposición a vortioxetina produjo un aumento de 2,3 veces del área bajo la curva (AUC) al administrar 10 mg/día de vortioxetina conjuntamente con bupropión (un inhibidor potente de la CYP2D6 150 mg dos veces al día) durante 14 días en sujetos sanos. La administración conjunta causó una mayor incidencia de reacciones adversas al añadir bupropión a vortioxetina que al añadir vortioxetina a bupropión. Según la respuesta individual del paciente, se puede considerar una dosis más baja de vortioxetina si se añade un inhibidor potente de la CYP2D6 (por ejemplo, bupropión, quinidina, fluoxetina o paroxetina) al tratamiento con vortioxetina (ver sección Posología y forma de administración).

Inhibidores de la CYP3A4, CYP2C9 y CYP2C19
Al co-administrar vortioxetina tras 6 días de ketoconazol 400 mg/día (un inhibidor de la CYP3A4/5 y la glucoproteína P) o tras 6 días de fluconazol 200 mg/día (un inhibidor de las CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4/5) en sujetos sanos, se observó un aumento de 1,3 y

de 1,5 veces, respectivamente, del AUC de vortioxetina. No se requiere un ajuste de la dosis.

No se observó ningún efecto inhibidor de una dosis única de 40 mg de omeprazol (inhibidor de la CYP2C19) sobre la farmacocinética de dosis múltiples de vortioxetina en sujetos sanos.

La administración conjunta de inhibidores potentes de la CYP3A4 y de los metabolizadores pobres de CYP2C9 a CYP2D6 no se ha estudiado especificamente, pero se cree que provocará un aumento de la exposición de la vortioxetina en estos pacientes (ver sección Propiedades Farmacocinéticas).

Inductores del citocromo P450
Al administrar conjuntamente una dosis única de 20 mg de vortioxetina tras recibir durante 10 días 600 mg/día de rifampicina (un inductor de amplio espectro de las isoenzimas CYP) en sujetos sanos, se observó una disminución del 72% del AUC de vortioxetina. Según la respuesta individual del paciente, se puede considerar un ajuste de la dosis si se añade un inductor del citocromo P450 de amplio espectro (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina o fenitoína) al tratamiento con vortioxetina (ver sección Posología y forma de administración).

Alcohol
No se observó ningún efecto en la farmacocinética de vortioxetina o etanol y no se observó un deterioro significativo de la función cognitiva respecto del placebo al administrar conjuntamente una dosis única de 20 mg o 40 mg de vortioxetina con una dosis única de etanol (0,6 g/kg) en sujetos sanos. Sin embargo, no se aconseja la ingesta de alcohol durante el tratamiento antidepresivo.

Ácido acetilsalicílico
Tras la administración de dosis múltiples de 150 mg/día de ácido acetilsalicílico no se observó ningún efecto sobre la farmacocinética de dosis múltiples de vortioxetina en sujetos sanos.

<u>Potencial de la vortioxetina para afectar a otros medicamentos</u>
Anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios
No se observaron efectos significativos, en comparación con placebo, en los valores de INR, protrombina o concentraciones plasmáticas de warfarina R y S, tras la administración conjunta de dosis múltiples de vortioxetina con dosis estables de warfarina en sujetos sanos. Tampoco se ha observado un efecto inhibidor significativo, en comparación con placebo, sobre la agregación plaquetaria o la farmacocinética del ácido acetilsalicílico o el ácido salicílico al administrar conjuntamente 150 mg/día de ácido acetilsalicílico tras recibir dosis múltiples de vortioxetina en sujetos sanos. Sin embargo, como con otros medicamentos serotoninérgicos, se debe tener precaución al combinar la vortioxetina con anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios orales, debido al potencial aumento del riesgo de hemorragia atribuible a una interacción farmacodinámica (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo).

<u>Potencial de interacciones farmacocinéticas</u>
Sustratos del citocromo P450

In vitro, la vortioxetina no mostró ningún potencial relevante para la inhibición o inducción de las isoenzimas del citocromo P450 (ver sección Propiedades Farmacocinéticas).

Tras la administración de dosis múltiples de vortioxetina, no se observó un efecto inhibidor en sujetos sanos sobre las isoenzimas del citocromo P450 CYP2C19 (omeprazol, diazepam), CYP3A4/5 (etinilestradiol, midazolam, budesonida), CYP2B6 (bupropión), CYP2C9 (tolbutamida, S-warfarina), CYP1A2 (cafeína, duloxetina) o CYP2D6 (dextrometorfano, venlafaxina). CYP2A6, CYP2B6 (bupropion), CYP2C8 (repaglinida), CYP2C9 (S-warfarina), y P-gp (digoxina).

No se observaron interacciones farmacodinámicas. No se observó deterioro significativo de la función cognitiva respecto a placebo con vortioxetina tras la administración conjunta con una dosis única de 10 mg de diazepam. No se observaron efectos significativos, respecto placebo, en los niveles de hormonas sexuales después de la administración conjunta de vortioxetina con el anticonceptivo oral combinado (etinil estradiol 30 μg/ levonorgestrel 150 μg).

Litio y triptófano
No se observó un efecto clínico relevante durante la exposición en estado estacionario a litio tras la administración conjunta de dosis múltiples de vortioxetina en sujetos sanos. Sin embargo, se han notificado casos de potenciación de los efectos al administrar antidepresivos con efecto serotoninérgico junto con litio o triptófano; por lo que, el uso concomitante de vortioxetina con estos medicamentos se debe realizar con precaución.

Fertilidad, Embarazo y Lactancia
<u>Embarazo</u>
Hay datos limitados relativos al uso de vortioxetina en mujeres embarazadas.

Los estudios realizados en animales no han demostrado efectos teratogénicos de la vortioxetina, pero se han observado efectos sobre el peso del feto y retraso en la osificación (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad).

Los siguientes síntomas pueden aparecer en recién nacidos de madres que han utilizado medicamentos serotoninérgicos en las etapas finales del embarazo: dificultad respiratoria, cianosis, apnea, convulsiones, temperatura inestable, dificultad de alimentación, vómitos, hipoglucemia, hipertonía, hipotonía, hiperreflexia, temblor, nerviosismo, irritabilidad, letargia, llanto constante, somnolencia y dificultad para dormir. Estos síntomas pueden ser debidos tanto a los efectos de la retirada como a un exceso de la actividad serotoninérgica. En la mayoría de los casos, estas complicaciones aparecieron inmediatamente o poco tiempo después (menos de 24 horas) del parto.

Los datos epidemiológicos indican que el uso de ISRS durante el embarazo, especialmente al final del mismo, puede aumentar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente (HPPN) en el recién nacido. Aunque no se han realizado estudios sobre la asociación entre HPPN y el tratamiento con vortioxetina, no se puede descartar este posible riesgo teniendo en cuenta el mecanismo de acción relacionado (aumento de las concentraciones de serotonina).

Brintellix no se debe administrar a mujeres embarazadas a menos que sea claramente necesario y, sólo tras una evaluación cuidadosa del riesgo/beneficio.

Lactancia

Los datos disponibles en animales muestran excreción de vortioxetina/metabolitos de vortioxetina en leche. Se espera que la vortioxetina se excrete en la leche materna (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad).
No se puede excluir un riesgo en lactantes.
Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse de iniciar el tratamiento con Brintellix tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

Los estudios de fertilidad en ratas macho y hembra, no han mostrado ningún efecto de la vortioxetina sobre la fertilidad, la calidad del esperma o el apareamiento (ver sección Datos preclínicos sobre seguridad).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Brintellix tiene influencia nula o insignificante en la capacidad de conducción y utilizar máquinas. Sin embargo, ya que se han notificado efectos adversos tales como mareos. los pacientes deben tener precaución al conducir o utilizar maquina peligrosas, especialmente al iniciar el tratamiento con vortioxetina o al cambiar de dosis.

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa más frecuente fue náuseas.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se enumeran a continuación utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000) o frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). La lista se basa en información de ensayos clínicos y experiencia posterior a la comercialización.

Sistema de clasificación de órganos	**Frecuencia**	**Reacción adversa**
Trastornos del Sistema Inmunológico	Frecuencia No conocida*	Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuencia No conocida*	Hiponatremia
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Sueños anormales
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Mareos
	Frecuencia No conocida*	Síndrome serotoninérgico
Trastornos vasculares	Poco frecuente	Rubefacción
	Frecuencia No conocida*	Hemorragia (incluyendo contusión, equimosis, epistaxis, sangrado gastrointestinal o vaginal)
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Náuseas
	Frecuente	Diarrea,

		Estreñimiento, Vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Prurito, incluido el prurito generalizado
	Poco frecuente	Sudores nocturnos
	Frecuencia no conocida*	Angioedema, Urticaria, Erupción

*Sobre la base de casos posteriores a la comercialización

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Nauseas
Las náuseas fueron en su mayoría leves o moderadas y se produjeron en las primeras dos semanas de tratamiento. Estas reacciones fueron, por lo general, transitorias y no requirieron la suspensión del tratamiento. Las reacciones adversas gastrointestinales, como náuseas, ocurrieron con más frecuencia en mujeres que los hombres.

Pacientes de edad avanzada
Para dosis de vortioxetina ≥ 10 mg una vez al día, la tasa de abandono en los estudios fue mayor en pacientes ≥ 65 años.
Para dosis de 20 mg de vortioxetina una vez al día, la incidencia de náuseas y estreñimiento fue más elevada en pacientes ≥ 65 años (42% y 15% respectivamente) que en pacientes < 65 años (27% y 4% respectivamente) (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo).

Disfunción sexual
En estudios clínicos, la disfunción sexual fue evaluada usando la escala ASEX. Dosis de 5 a 15 mg no mostraron diferencia respecto a placebo. De todas formas, la dosis de vortioxetina de 20 mg se asoció con un incremento en disfunción sexual emergente del tratamiento (TESD) (ver sección Propiedades Farmacodinámicas).

Efecto de clase
Estudios epidemiológicos, realizados principalmente en pacientes de 50 o más años de edad, mostraron un incremento del riesgo de fracturas óseas en pacientes que recibieron medicamentos de la clase farmacológica antidepresivos (ISRS o ATC). El mecanismo detrás de este riesgo es desconocido, y se desconoce si el riesgo también es relevante para vortioxetina.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Este fármaco se encuentra bajo plan de gestión de riesgo. Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento.
Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación en la Página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a “ANMAT responde” 0800-333-1234.

Sobredosis

La ingestión de vortioxetina en el margen de dosis de 40 a 75 mg ha provocado un empeoramiento de las siguientes reacciones adversas: náuseas, mareo postural, diarrea, molestia abdominal, prurito generalizado, somnolencia y rubefacción.
La experiencia posterior a la comercialización aborda principalmente las sobredosis de vortioxetína de hasta 80 mg. En la mayoría de los casos, se notificaron síntomas leves o ningún síntoma. Los síntomas notificados con mayor frecuencia fueron náuseas y vómitos.
La experiencia es limitada con sobredosis de vortioxetina superiores a 80 mg. Tras dosis varias veces superiores al margen de dosis terapéutico, se han notificado episodios de convulsiones y síndrome serotoninérgico.
En caso de sobredosis se deben tratar los síntomas clínicos y someter a una monitorización adecuada. Se recomienda seguimiento médico en un entorno especializado.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247
Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777
Hospital Fernández: (011) 4801-7767.
Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Se cree que el mecanismo de acción de la vortioxetina está relacionado con la modulación directa de la actividad del receptor serotoninérgico y la inhibición del transportador de la serotonina (5-HT). Datos no clínicos indican que la vortioxetina es un antagonista de los receptores 5-HT_3, 5-HT_7 y 5-HT_{1D}, un agonista parcial del receptor 5-HT_{1B}, un agonista del receptor 5-HT_{1A} y un inhibidor del transportador de la 5-HT, que conduce a la modulación de la neurotransmisión en varios sistemas, incluyendo predominantemente el de la serotonina, pero probablemente también el de la noradrenalina, dopamina, histamina, acetilcolina, GABA y los sistemas del glutamato. Esta actividad multimodal se considera responsable de los efectos antidepresivos y ansiolíticos, como la mejoría de la función cognitiva, el aprendizaje y la memoria observada con vortioxetina en estudios con animales. Además, un estudio no-clínico sobre el comportamiento en animales machos indica que la vortioxetina no induce la disfunción sexual. Sin embargo, se desconoce la contribución exacta de las dianas individuales al perfil farmacodinámico observado y se debe tener precaución cuando se extrapolan directamente los datos de animales a humanos.

En humanos, se han llevado a cabo dos estudios de tomografía por emisión de positrones (TEP) utilizando ligandos del transportador de la 5-HT (^{11}C-MADAM o ^{11}C-DASB) para cuantificar la ocupación del transportador de la 5-HT en el cerebro a distintos niveles de dosis. La ocupación media del transportador de la 5-HT en las regiones específicas de interés fue de aproximadamente el 50% con una dosis de 5 mg/día, del 65% con una dosis de 10 mg/día y superior al 80% con una dosis de 20 mg/día.
La vortioxetina ha mostrado efectos clínicos antidepresivos con ocupación de los transportadores de 5-HT tan baja como del 50 %.

Eficacia clínica y seguridad
Se ha estudiado la eficacia y seguridad de la vortioxetina en un programa clínico que incluyó a más de 6.700 pacientes, de los cuales más de 3.700 fueron tratados con vortioxetina en estudios a corto plazo (≤ 12 semanas) sobre el trastorno depresivo mayor (TDM). Se han llevado a cabo doce estudios doble ciego, controlados con placebo, con dosis fijas y de 6-8 semanas de duración para investigar la eficacia a corto plazo de la vortioxetina en el trastorno depresivo mayor en adultos (incluyendo pacientes de edad avanzada). La eficacia de vortioxetina se demostró en 9 de los 12 estudios, demostrado por el mejoramiento en la Escala de evaluación de la depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS) o la Escala de evaluación de la depresión de Hamilton de 24 ítems ($HAM\text{-}D_{24}$) y respaldada por la relevancia clínica evidenciada por la proporción de pacientes respondedores al tratamiento y de pacientes que presentaron remisión y por la mejoría en la puntuación en la Escala de impresión clínica global (CGI-I). La eficacia de la vortioxetina fue mayor con el aumento de la dosis.

Además, la vortioxetina, en el rango de dosis de 5 - 20 mg/día, mostró eficacia en el amplio abanico de síntomas de la depresión (evaluados por la mejoría en las puntuaciones de todos los ítems individuales de MADRS) y sobre los síntomas de ansiedad asociado a la depresión (evaluados utilizando la escala total de HAM-A).

Mantenimiento
El mantenimiento de la eficacia antidepresiva se demostró en un estudio de prevención de recaídas. Los pacientes en remisión tras un periodo de tratamiento inicial abierto de 12 semanas con vortioxetina fueron aleatorizados para recibir 5 o 10 mg/día de vortioxetina o placebo, y se hizo seguimiento para detectar las recaídas durante un periodo doble ciego de al menos 24 semanas (de 24 a 64 semanas). La vortioxetina fue superior a placebo ($p = 0,004$) en la variable principal de eficacia, el tiempo hasta la recaída del trastorno depresivo mayor (TDM), con un cociente de riesgos instantáneos (*hazard ratio*) de 2,0; es decir, el riesgo de recaídas fue dos veces mayor en el grupo placebo que en el grupo vortioxetina.

Pacientes de edad avanzada
En el estudio de 8 semanas doble ciego, controlado con placebo, a dosis fijas en pacientes con depresión de edad avanzada (≥ 65 años), la vortioxetina a una dosis de 5 mg/día fue superior a placebo, basándose en la mejoría en las puntuaciones totales de las escalas MADRS y $HAM\text{-}D_{24}$. En el rango de dosis de 5 a 20 mg/día de vortioxetina, la eficacia y la tolerabilidad en pacientes ancianos estuvieron en línea con los resultados en la población adulta.

Pacientes con depresión grave o con niveles altos de síntomas de ansiedad
En pacientes con depresión grave (puntuación total basal en la escala MADRS ≥ 30) y en pacientes deprimidos con niveles altos de síntomas de ansiedad (puntuación total basal en la escala HAM-A ≥ 20) vortioxetina también demostró eficacia en los estudios a corto plazo en adultos. En el estudio dedicado a pacientes de edad avanzada, vortioxetina fue también efectivo en estos pacientes.

El mantenimiento de la eficacia antidepresiva se demostró también en esta población de pacientes en el estudio a largo plazo de prevención de recaídas.

Disfunción cognitiva en depresión

En un estudio de corto plazo en pacientes ancianos (≥65 años de edad) con TDM, la vortioxetina (5 mg/día) demostró efectos positivos respecto del placebo sobre las pruebas neuropsicológicas de la función ejecutiva, la velocidad de procesamiento y la atención, la prueba de sustitución de símbolos por dígitos (DSST, sigla en inglés), y sobre la prueba de aprendizaje y memoria, el Test de Aprendizaje Auditivo Verbal de Rey (Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), en inglés), donde la duloxetina fue la referencia activa separada del placebo solamente para el RAVLT.

Además, la vortioxetina fue superior al placebo en un rango de pruebas neuropsicológicas que involucraron los procesos cognitivos mencionados arriba en un estudio en TDM en adultos (≤ 65 años de edad). La vortioxetina (10 y 20 mg/día) fue superior al placebo en la medición del resultado primario, una puntuación de cognición integrada compuesta por 2 pruebas neuropsicológicas, la DSST y la RAVLT. Se observó una mejora del desempeño en todas las medidas secundarias del desempeño cognitivo y sobre el resultado de la función cognitiva reportada por el paciente. En ambos estudios, el efecto de la vortioxetina fue principalmente un efecto independiente sobre el rendimiento cognitivo que un efecto indirecto consecuencia de la mejora de los síntomas depresivos.

Calidad de vida relacionada a la salud y estado general de funcionamiento
La vortioxetina fue superior al placebo respecto de la calidad de vida relacionada a la salud, evaluado utilizando el cuestionario de salud mental SF-36 y el cuestionario de calidad de vida, satisfacción y placer y la puntuación de satisfacción con la vida. Esto estuvo respaldado por las mejoras clínicamente relevantes en la valoración global de la salud, medida utilizando el EQ-5D (índice EuroQol) y en el funcionamiento total utilizando la puntuación global de la Escala de Discapacidad de Sheehan (SDS) evaluado en el ámbito laboral, en la vida social y de familia versus placebo o con el comparador activo (agomelatina). Además, los efectos superiores respecto del placebo sobre la calidad de vida en relación a la salud se mantuvo en el estudio de largo plazo de prevención de las recaídas.

Tolerabilidad y seguridad
Se ha establecido la seguridad y tolerabilidad de la vortioxetina en estudios a corto y largo plazo en el rango de dosis de entre 5 y 20 mg/día. Para obtener información sobre reacciones adversas, ver sección Reacciones adversas.
La vortioxetina no aumentó la incidencia de insomnio o somnolencia en comparación con placebo.

En estudios clínicos controlados con placebo a corto y largo plazo, se evaluaron sistemáticamente los posibles síntomas de retirada tras la suspensión repentina del tratamiento con vortioxetina. No se observaron diferencias clínicamente relevantes con placebo en la incidencia o naturaleza de los síntomas de retirada tras el tratamiento a corto (6-12 semanas) o largo plazo (24-64 semanas) con vortioxetina.

La incidencia de reacciones adversas de índole sexual autonotificadas fue baja y parecida a la de placebo en estudios clínicos a corto y largo plazo con vortioxetina. En los estudios que utilizaron la Escala de experiencia sexual de Arizona (ASEX), la incidencia de disfunción sexual surgida durante el tratamiento (TESD, sigla en inglés) y la puntuación total en la escala ASEX no mostraron diferencias clínicamente relevantes con el placebo en los síntomas de disfunción sexual a las dosis de 5 - 15 mg/día de

vortioxetina. Para la dosis de 20 mg/día se vió un incremento en TESD comparado con placebo (una diferencia de incidencia de 14,2%, 95% CI [1,4, 27,0]).

La vortioxetina no tuvo ningún efecto, en comparación con placebo, sobre el peso corporal, la frecuencia cardiaca o la presión sanguínea en los estudios clínicos a corto y largo plazo.
No se observaron cambios clínicamente significativos en la evaluación de las funciones hepática o renal en los estudios clínicos.

La vortioxetina no ha mostrado ningún efecto clínicamente significativo sobre los parámetros ECG, incluidos los intervalos QT, QTc, PR y QRS, en pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM). En un estudio exhaustivo del intervalo QTc realizado en sujetos sanos con dosis de hasta 40 mg al día, no se observó potencial de prolongación del intervalo QTc.

Población pediátrica
No se han realizado estudios clínicos con Brintellix en niños y adolescentes; por lo tanto, la seguridad y eficacia de Brintellix en pacientes pediátricos no ha sido establecida (ver sección Posología y forma de administración).

Propiedades farmacocinéticas
Absorción: La vortioxetina se absorbe lentamente, pero bien tras la administración oral, y la concentración plasmática máxima se alcanza entre 7 y 11 horas. Tras dosis múltiples de 5, 10 o 20 mg/día, se observaron valores medios de la C_{max} de 9 a 33 ng/ml. La biodisponibilidad absoluta es del 75%. No se observó ningún efecto de los alimentos sobre la farmacocinética (ver sección Posología y forma de administración).
Distribución: El volumen medio de distribución (V_{ss}) es de 2.600 l, lo que indica una amplia distribución extravascular. La vortioxetina se une en gran medida a las proteínas plasmáticas (del 98 al 99%) y esta unión es independiente de las concentraciones plasmáticas de vortioxetina.
Biotransformación: La vortioxetina se metaboliza ampliamente en el hígado, primariamente por oxidación catalizada por la CYP2D6 y en menor grado por la CYP3A4/5 y la CYP2C9 y posterior conjugación con ácido glucurónico.
In vitro, las isoenzimas del Citocromo P450 CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2C19, CYP2C9, CYP2A6, CYP2C8, y CYP2B6 están involucradas en el metabolismo de la vortioxetina
No se ha observado in vitro un efecto inhibidor o inductor de la vortioxetina en los estudios de interacción fármaco-fármaco sobre las isoenzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4/5. La vortioxetina es un sustrato e inhibidor débil de P-gp.
El principal metabolito de la vortioxetina es farmacológicamente inactivo.
Eliminación: La vida media de eliminación y el aclaramiento (clearance) oral son 66 horas y 33 l/h, respectivamente. Aproximadamente 2/3 de los metabolitos inactivos de la vortioxetina se eliminan por la orina y 1/3 aproximadamente por las heces. Sólo se eliminan por las heces cantidades insignificantes de vortioxetina. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se alcanzan en 2 semanas aproximadamente.
Linealidad/No linealidad: La farmacocinética es lineal e independiente del tiempo en el rango de dosis estudiado (de 2,5 a 60 mg/día).
De acuerdo con la vida media, el índice de acumulación es de entre 5 y 6 según el $AUC_{0\text{-}24h}$ obtenido tras dosis múltiples de 5 a 20 mg/día.
Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada: En sujetos sanos de edad avanzada (≥ 65 años; n = 20), la exposición a vortioxetina aumentó hasta un 27% (C_{max} y AUC) en comparación con los sujetos control jóvenes y sanos (≤ 45 años de edad) tras dosis múltiples de 10 mg/día. La dosis efectiva más baja de 5 mg de vortioxetina una vez al día deberá siempre usarse como la dosis inicial en pacientes ≥ 65 años de edad (ver sección Posología y forma de administración).
Sin embargo, se recomienda precaución cuando se prescriban dosis mayores de 10 mg de vortioxetina una vez al día a pacientes de edad avanzada (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo).
Insuficiencia renal: Tras una dosis única de 10 mg de vortioxetina, la insuficiencia renal estimada mediante la fórmula de Cockcroft-Gault (leve, moderada o grave; n = 8 por grupo) causó aumentos moderados de la exposición (hasta el 30%) en comparación con los controles sanos emparejados. En pacientes con enfermedad renal terminal, solo se perdió una pequeña fracción de vortioxetina durante la diálisis (el AUC y la C_{max} fueron un 13% y un 27% inferiores, respectivamente; n = 8) tras una dosis única de 10 mg de vortioxetina. No se requiere un ajuste de la dosis (ver sección Advertencias y de Precauciones Especiales de Empleo).
Insuficiencia hepática: Tras una dosis única de 10 mg de vortioxetina, no se observó ningún efecto de la insuficiencia hepática leve o moderada (criterios Child-Pugh A o B; n = 8 por grupo) sobre la farmacocinética de la vortioxetina (los cambios en el AUC fueron inferiores al 10%). No se requiere un ajuste de la dosis (ver sección Posología y forma de administración). No se ha estudiado la vortioxetina en pacientes con insuficiencia hepática grave, por lo que se debe tener precaución si se trata a estos pacientes (ver sección Advertencias y Precauciones Especiales de Empleo).
Metabolizadores lentos de CYP2D6: La concentración plasmática de vortioxetina fue aproximadamente dos veces superior en los metabolizadores lentos de la CYP2D6 que en los metabolizadores rápidos. En presencia de inhibidores potentes de la CYP3A4/2C9, la exposición puede potencialmente ser mayor (ver sección Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción).
Se puede considerar un ajuste de la dosis según la respuesta individual del paciente (ver sección Posología y forma de administración).

Datos preclínicos sobre seguridad
La administración de vortioxetina en los estudios de toxicidad general en ratones, ratas y perros se asoció principalmente a signos clínicos relacionados con el SNC; éstos incluyeron salivación (rata y perro), dilatación pupilar (perro) y un incidente de convulsiones en cada uno de los dos perros en el programa general de estudios de toxicidad. Se estableció un nivel sin efecto para las convulsiones con el correspondiente margen de seguridad de 5, considerando la dosis terapéutica máxima recomendada de 20 mg/día. La toxicidad en el órgano diana se delimitó a los riñones (rata) y el hígado (ratón y rata). Los cambios en el riñón en ratas (glomerulonefritis, obstrucción tubular renal, material cristalino en el túbulo renal) y en el hígado de ratones y ratas (hipertrofia hepatocelular, necrosis de los hepatocitos, hiperplasia del conducto biliar, material cristalino en los conductos biliares) se obervaron a exposiciones de más de 10 veces (ratones) y más de 2 veces (ratas) la exposición humana a la dosis terapéutica máxima recomendada de 20 mg/día. Estos hallazgos fueron atribuidos sobre todo a la obstrucción específica de roedores de los túbulos renales y las vías biliares respectivamente por sustancias cristalinas relacionadas con la vortioxetina, y se consideró de riesgo bajo en humanos.

La vortioxetina no fue genotóxica en una batería estándar de pruebas *in vitro* e *in vivo*.

Basándose en los resultados de estudios convencionales de carcinogenicidad de 2 años en ratones y ratas, se considera que la vortioxetina no supone un riesgo de carcinogenicidad en humanos.

La vortioxetina no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad, la conducta de apareamiento, los órganos reproductivos o la morfología y motilidad del esperma en ratas. La vortioxetina no fue teratogénica en ratas o conejos, aunque se observó toxicidad reproductiva en términos de efectos sobre el peso fetal y retraso en la osificación en exposiciones de más de 10 veces la exposición humana a la dosis terpaéutica máxima de 20 mg/día. Se observaron efectos similares en el conejo en exposición subterapéutica.

En un estudio prenatal y posnatal en ratas, la vortioxetina se asoció a un aumento de la mortalidad de las crías, una menor ganancia de peso corporal y un retraso en el desarrollo de las crías a dosis que no provocaron toxicidad materna y con exposiciones asociadas parecidas a las alcanzadas en humanos tras la administración de 20 mg/día de vortioxetina (ver sección Fertilidad, embarazo y lactancia).

Las sustancias relacionadas con la vortioxetina se distribuyeron en la leche de las ratas en período de lactancia (ver sección Fertilidad, embarazo y lactancia).

En estudios de toxicidad juvenil en ratas, todos los hallazgos relacionados con el tratamiento con vortioxetina fueron coherentes con los obtenidos en animales adultos.

Los estudios de evaluacion del riesgo medioambiental han demostrado que la vortioxetina puede ser persistente, bioacumulativa y tóxica para el medio ambiente (riesgo para los peces). Sin embargo, según el uso recomendado de vortioxetina en el paciente ,vortioxetina se considera que supone un riesgo insignificante para el medio ambiente acuatico y terrestre.

DATOS FARMACÉUTICOS

Condiciones de almacenamiento

Se recomienda conservar en su envase original en un lugar seco a temperatura por debajo de 30°C.
Al igual que otros medicamentos mantener fuera del alcance de los niños.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no debe repetirse sin una nueva receta médica.

Presentación

Brintellix 5 mg – 10 mg – 15 mg – 20 mg se presenta en envases conteniendo 14, 28, 56 y 98 comprimidos recubiertos, siendo este último de uso exclusivo hospitalario.

Elaborado y acondicionado por: H. Lundbeck A/S, Ottiliavej 9, 2500 Valby Dinamarca.

Importado y comercializado por:
Lundbeck Argentina S.A., Heredia 553 (C1427CNF) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.
Dirección Técnica: Alejandra Verónica Fernández, Farmacéutica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 57632.